

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 747 572**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **96 05210**

⑤1 Int Cl⁶ : A 61 K 7/48, A 61 K 7/06, 31/045

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 23.04.96.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 24.10.97 Bulletin 97/43.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *STOA SA SOCIETE ANONYME —
FR.*

⑦2 Inventeur(s) : GREFF DANIEL.

⑦3 Titulaire(s) : .

⑦4 Mandataire :

⑤4 NOUVELLES COMPOSITIONS COSMETIQUES, DERMOPHARMACEUTIQUES OU VETERINAIRES POUR LE
TRAITEMENT ASEPTISANT DE LA PEAU HUMAINE OU ANIMALE.

⑤7 L'utilisation des alcanes -1,2-diol pour inactiver les
micro-organismes cutanés par application topique est nou-
velle. En particulier, le 1,2-octanediol s'avère efficace
contre les germes responsables de l'acné, des pellicules
du cuir chevelu ainsi que les germes responsables des
mammites des animaux laitiers. Son action est renforcée
par une synergie avec les gels de type glyceryl po-
ly(méth)acrylate.

FR 2 747 572 - A1



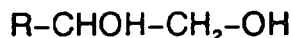
La peau humaine ou animal (mammifères) n'est pas stérile. Elle héberge soit des germes saprophytes qui constituent la microflore résidente non pathogène et protectrice, soit des germes pathogènes parasites, opportunistes qui peuvent engendrer des maladies ou des états

5 pathologiques plus ou moins graves, surtout s'il réussissent à pénétrer à l'intérieur du tissu pour coloniser le système sanguin, lymphatique ou des organes internes.

Le traitement aseptisant des peaux humaines et/ou animales cherche ses origines dans les travaux de Pasteur et de Semmelweiß ; aujourd'hui, il

10 existe un grand nombre de molécules microbicides utilisées pour différentes applications: traitement de l'acné, traitement des pellicules capillaires, désinfection des petites plaies (égratignures), désinfection des mains des chirurgiens et infirmières, désinfection des pis des mamelles des bêtes laitières pour prévenir les mammites.

15 L'objet du présent brevet est la découverte que la classe de molécules de formule générale :



où R est une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée de 5 à 12 atomes de carbone, préférentiellement linéaire de 8 à 10 atomes de carbone, possède

20 une activité microbicide suffisamment forte pour être utilisable dans les traitements de la peau évoqués précédemment. Ces molécules alcane-diols ont été décrites en tant qu'ingrédients hydratants, en tant que conservateurs antimicrobiens pour la protection des produits cosmétiques ; leur application topique sur la peau pour combattre les microbes pathogènes n'a pas été

25 envisagée.

En plus, il a été découvert que la combinaison des alcane-diols avec des gels de type glyceryl poly(méth)acrylate dans une formule est encore plus efficace que chacun des composants seuls.

Le brevet FR 2682296 a proposé une méthode de conservation non chimique de produits cosmétiques ou dermopharmaceutiques qui est basée sur l'utilisation de gels de type glyceryl poly(méth)acrylate, dont la propriété est d'exercer un fort effet osmotique sur son environnement, ce qui permet d'inactiver les microorganismes introduits dans une préparation cosmétique en les privant d'eau. La demande de brevet 95-09512 du 4 août 1995 a proposé une amélioration de l'efficacité de la méthode en associant des polyols et un agent fluidifiant au gel poly(méth)acrylate.

La découverte objet du présent brevet est que les alcane-diols peuvent être utilisées seuls ou en combinaison avec les gels cités à des concentrations plus basses pour le traitement des problèmes d'acné, de pellicules, d'impétigo, des odeurs corporelles causées par les microorganismes, des causes du "pied d'athlète" et d'autres mycoses, des affections microbiennes cutanées en général, et la prévention des mammites par application topique.

Quelques exemples vont illustrer l'invention:

Exemple 1:

1 ml d'une suspension de *Staphylococcus Aureus* (75.10^6 germes/ml) est inoculée dans 10 g d'une solution d'octane-1,2-diol (dosé à 0.2% dans l'eau).

Après 30 secondes, 15 minutes et 30 minutes de contact, on compte le nombre de microorganismes revivifiables (étalement en gélose).

On obtient : à 30 secondes: environ 8.10^6 germes/ml, à 15 minutes: environ $1.2.10^6$ germes/ml, à 30 minutes: environ 250.000 germes/ml, donc on constate un léger effet bactéricide à 30 minutes.

Un gel de glyceryl poly(méth)acrylate comme ceux décrits dans les brevets FR 2682296 ou FR 2678830 dont la propriété est d'exercer un fort effet osmotique sur son environnement, ce qui permet d'inactiver les microorganismes introduits dans une préparation cosmétique en les privant d'eau perd son activité quand il est trop dilué. A 40% dans l'eau, ce gel n'inactive plus les microorganismes testés.

Dans un protocole identique au précédent, on retrouve la totalité des germes inoculés après 30 secondes, 15 minutes et 30 minutes.

Inoculation avec *S. aureus* : 3.10^6 germes/g : après 30 secondes, on retrouve $3.1.10^6$ germes/g, après 15 minutes $3.6.10^6$ germes/g et après 5 30 minutes $3.9.10^6$ germes/g.

Un mélange de gel à 40% dans l'eau et d'octane-1,2-diol dosé à 0.2% conduit aux résultats suivants:

Inoculation avec *S. aureus* : 5.10^6 germes/g : après 30 secondes, on retrouve 2.10^4 germes/g, après 15 minutes aucun germe revivifiable et après 10 après 30 minutes aucun germe revivifiable.

L'effet d'inactivation des germes est donc un effet synergique entre le gel et son pouvoir osmotique et l'alcane-diol, puisqu'il est beaucoup plus fort que l'addition des deux substances ne laisse supposer.

Ceci est d'autant plus important qu'il permet de diminuer les concentrations de diol nécessaire pour obtenir un effet microbicide dans les produits finis. 15 Les alcane-diols de courte chaîne peuvent posséder des propriétés légèrement irritantes, la concentration utilisable sans risque est donc limitée. La synergie avec le gel permet de surmonter cet obstacle.

Le gel de type glyceryl polyacrylate ou polyméthacrylate est particulièrement important pour réaliser cette synergie. Ce gel chlatrate se caractérise par son fort pouvoir de rétention d'eau. Il ne sèche pas, même exposé pendant des mois à l'air ambiant ou soumis au vide d'air pendant 48 heures. Cette propriété est essentielle, les hydrogels classiques, les gels d'alginate, de polysaccharide, de cellulose ou ses dérivés ou de silicate ne satisfont pas 20 ce critère. Ce gel est particulièrement efficace pour inactiver les microorganismes avec lesquels ils entrent en contact, privant les germes par son effet osmotique de l'eau dont ils ont besoin pour survivre.

Ce gel glyceryl poly(méth)acrylate est caractérisé par sa composition de glycérine (variant entre 50 et 75% p/p), d'eau (variant entre 20 et 49% p/p) 30 et de polyacrylate et/ ou -méthacrylate (variant entre 0.1 et 5% p/p) et sa viscosité (50.000–2.000.000 centipoises).

Le polymère est choisi de préférence parmi les sels sodiques, potassiques, triéthylaminiques, triéthanolaminiques, ammoniacaux de l'acide acrylique et/ou de l'acide méthacrylique, mais aussi parmi les esters ou les amides de ces polymères acides, ou les dérivés réticulés du type carbomère

5 (réticulation par des éthers allyliques de pentaérythritol, de sucrose ou de propylène, par exemple).

Exemple 2:

Inactivation des germes responsables de l'acné *Propionibacterium acnes*:

10 10 g d'un gel de carbomère contenant 0.5% d'hexane-1,2-diol sont inoculés avec $4.8.10^6$ germes/g d'une culture anaérobie à 35°C. Au temps $t=0$, $t=15$ minutes et $t=30$ minutes on prélève pour un comptage des germes revivifiables.

On ne retrouve aucun germe vivant, même au temps $t=0$

15 (maximum 30 secondes), alors que dans le gel sans hexane-1,2-diol, les germes prolifèrent (on retrouve entre 3 et 8.10^6 germes/g.

Un résultat identique est obtenu pour l'octane-1,2-diol contre la levure *Pityrosporum ovale*= *Malassezia furfur*. inactivation rapide (en 15 minutes, la réduction logarithmique est d'un facteur 5).

20 Les alcanes -1,2-diol objets du présent brevet peuvent être utilisés dans toute forme galénique employée en cosmétique, dermatopharmacie ou en application vétérinaire par voie topique à vocation aseptisante ou anti-microbienne: solutions aqueuses, émulsions H/E et E/H, laits, lotions, gels, pommades, lotions capillaires, shampooings et après-shampooings, savons, sticks, sprays, cataplasmes, pansements, sans que cette liste soit limitative.

25 La concentration d'utilisation de ces alcane-diols objets du présent brevet peut varier entre 0.1 et 10% (p/p), préférentiellement entre 0.5 et 3% (p/p) dans le produit fini quand ils sont utilisés seuls, ou entre 0.01 et 5%, préférentiellement entre 0.1 et 1% quand ils sont associés au gel glyceryl poly(méth)acrylate. La concentration en gel glyceryl poly(méth)acrylate peut
30 varier entre 1 et 99%, préférentiellement entre 5 et 20%

Les alcane-diols objets du présent brevet peuvent être combinés dans les compositions cosmétiques, dermatopharmaceutiques ou vétérinaires avec tout autre ingrédient habituellement utilisé dans ces domaines respectifs : lipides d'extraction et ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, 5 tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits de plantes, extraits tissulaires, extraits marins, polyols, adoucissants, autres agents anti-microbiens.

Ces compositions contenant les alcane-diols objets du présent brevet peuvent être destinées aux traitements et aux soins de la peau, des 10 cheveux, des ongles et du cuir chevelu, à savoir en particulier, le traitement anti-acné, anti-pellicules, anti-impétigo, anti-déodorant, anti-mycose, ou bien destinées à la prévention de mammites par application topique sur les pis ou les mamelles des animaux laitiers.

REVENDICATIONS

1. Compositions cosmétiques, dermopharmaceutiques ou vétérinaires pour application topique sur la peau et destinées à l'utilisation locale pour leur effet anti-microbien, caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un alcane-diol de formule générale
5
$$R-CHOH-CH_2-OH$$
où R est une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée de 5 à 12 atomes de carbone, préférentiellement linéaire de 8 à 10 atomes de carbone.
2. Compositions cosmétiques, dermopharmaceutiques ou vétérinaires selon la revendication 1 caractérisées en ce que l'alcane-diol est
10 l'octane-1,2-diol.
3. Compositions cosmétiques, dermopharmaceutiques ou vétérinaires selon les revendications 1 et 2 caractérisées en ce qu'elles contiennent en outre un gel de type glyceryl poly(méth)acrylate pour renforcer son activité anti-microbienne due à un effet osmotique et
15 obtenir un effet synergique des deux mécanismes.
4. Compositions cosmétiques, dermopharmaceutiques ou vétérinaires selon les revendications 1 à 3 caractérisées en ce que la concentration des alcane-diols varie entre 0.1% et 10% (p/p), préférentiellement entre 0.5 et 3% (p/p) quand ils sont utilisés seuls
20 et entre 0.01 et 5% (p/p), préférentiellement entre 0.1 et 1% (p/p) quand ils sont associés au gel glyceryl poly(méth)acrylate.
5. Compositions cosmétiques, dermopharmaceutiques ou vétérinaires selon les revendications 1 à 4 caractérisées en ce que la concentration du gel glyceryl poly(méth)acrylate varie entre 1 et 99%,
25 préférentiellement entre 5 et 20%.

6. Compositions cosmétiques, dermopharmaceutiques ou vétérinaires selon les revendications 1 à 5 caractérisées en ce qu'elles sont formulées sous toute forme galénique employée en cosmétique, dermopharmacie ou en application vétérinaire par voie topique à vocation aseptisante ou anti-microbienne: solutions aqueuses, émulsions H/E et E/H, laits, lotions, gels, pommades, lotions capillaires, shampooings et après-shampooings, savons, sticks, sprays, masques, cataplasmes, pansements.
7. Compositions cosmétiques, dermopharmaceutiques ou vétérinaires selon les revendications 1 à 6 caractérisées en ce que les alcanediols peuvent être combinés dans les compositions cosmétiques, dermopharmaceutiques ou vétérinaires avec tout autre ingrédient habituellement utilisé dans ces domaines respectifs : lipides d'extraction et ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits de plantes, extraits tissulaires, extraits marins, polyols, adoucissants, autres agents anti-microbiens.
8. Compositions cosmétiques, dermopharmaceutiques ou vétérinaires selon les revendications 1 à 7 caractérisées en ce qu'elles peuvent être destinées aux traitements et aux soins de la peau, des cheveux, des ongles et du cuir chevelu, à savoir en particulier le traitement anti-acné, anti-pellicules, anti-impétigo, anti-déodorants, anti-mycose, ou bien destinées à la prévention des mammites par application topique sur les pis et les mamelles des animaux laitiers.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 528814
FR 9605210

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | Revendications concernées de la demande examinée |
|--|--|--|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | |
| X | DE-A-43 20 744 (DRAGOCO GERBERDING CO GMBH) 5 Janvier 1995 * DOCUMENT EN ENTIER * | 1,2,4, 6-8 |
| Y | --- | 3 |
| D,Y | FR-A-2 678 830 (SEDERMA SA) 15 Janvier 1993 * revendications * * page 1, ligne 19 - ligne 25 * | 3 |
| X | EP-A-0 524 548 (HENKEL KGAA) 27 Janvier 1993 * page 2, ligne 11 - page 3, ligne 16 * | 1,2,6-8 |
| X | EP-A-0 584 692 (MAEURER & WIRTZ GMBH & CO KG) 2 Mars 1994 * page 2, ligne 35 - page 3, ligne 11 * | 1,4,6-8 |
| X | FR-A-2 125 530 (L'OREAL) 29 Septembre 1972 * revendications 1,8,10,11 * | 1,6-8 |
| X | EP-A-0 336 803 (L'OREAL) 11 Octobre 1989 * revendications 1-4; exemples * | 1,4,6-8 |
| X | US-A-5 190 978 (NAKAMURA SHINGO ET AL) 2 Mars 1993 * colonne 1, ligne 25 - colonne 3, ligne 22 * | 1 |
| X | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 005, no. 067 (C-053), 7 Mai 1981 & JP-A-56 018910 (KANEBO LTD), 23 Février 1981, * abrégé * | 1,6,8 |
| | --- | |
| | -/-- | |
| Date d'achèvement de la recherche | | Domaines techniques recherchés (Int. Cl.-6) |
| 8 Janvier 1997 | | A61K |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES | | |
| X : particulièrement pertinent à lui seul | | T : théorie au principe à la base de l'invention |
| Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie | | E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. |
| A : pertinent à l'exécution d'un ou plus une revendication ou caractère technique général | | D : cité dans la demande |
| O : divulgation non écrite | | L : cité pour d'autres raisons |
| P : document prioritaire | | & : membre de la même famille, document correspondant |

1

EPO FORM 150 01/91 (PUBLI)

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 528814
FR 9605210

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | Revendications concernées de la demande examinée |
|---|---|---|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | |
| X | DATABASE WPI Section Ch, Week 9039 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A97, AN 90-294123 XP002022305 & JP-A-02 206 695 (KAO CORP) , 16 Août 1990 * abrégé * | 1,2 |
| X | --- DATABASE WPI Section Ch, Week 7639 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class C03, AN 76-72925X XP002022306 & JP-A-51 091 327 (KAO SOAP KK) , 11 Août 1976 * abrégé * | 1,2 |
| D,A | --- FR-A-2 682 296 (SEDERMA) 16 Avril 1993 * page 1, ligne 19 - page 2, ligne 16 * * page 3, ligne 20 - ligne 28 * ----- | 1,3,6-8 |
| | | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6) |
| | | |
| Date d'achèvement de la recherche | | Examineur |
| 8 Janvier 1997 | | McConnell, C |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire I : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant | | |

1

EPO FORM 1503 01.82 (P04C13)